

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM
GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

REC'D 08 MAR 2005

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT
(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts LTS 2002/007 PCT	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übersendung des Internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/12272	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 04.11.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 13.11.2002	
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K9/00			
Anmelder LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG et al.			

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
 - Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 4 Blätter.
3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:
 - I Grundlage des Bescheids
 - II Priorität
 - III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erforderliche Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
 - IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
 - V Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erforderlichen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
 - VI Bestimmte angeführte Unterlagen
 - VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
 - VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 10.03.2004	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 07.03.2005
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Vermeulen, S Tel. +49 89 2399-7520



INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/12272

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

Beschreibung, Seiten

1-14 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-17 eingegangen am 15.02.2005 mit Telefax

Zeichnungen, Blätter

1/1 in der ursprünglich eingereichten Fassung

- 2. Hinsichtlich der Sprache:** Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist

**Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache:
eingereicht; dabei handelt es sich um:** zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache

- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
 - die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
 - die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
 - zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
 - bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
 - bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
 - Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
 - Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

- #### **4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:**

- Beschreibung, Seiten:
 Ansprüche, Nr.: 18
 Zeichnungen, Blatt:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/12272

5. Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).
(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:
- die gesamte internationale Anmeldung,
 Ansprüche Nr. 16,17
- Begründung:
- Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 16,17 beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):
siehe Beiblatt
- Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie bitte nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
- Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:
- Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
 Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung
Neuheit (N) Ja: Ansprüche 1-17
Nein: Ansprüche
Erfinderische Tätigkeit (IS) Ja: Ansprüche 1-17
Nein: Ansprüche
Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) Ja: Ansprüche 1-15
Nein: Ansprüche:

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/12272

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

Zu Punkt III

Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

Die Ansprüche 16 und 17 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

Zu Punkt V

Begründete Feststellung hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Das filmförmige therapeutische System gemäß Hauptanspruch 1 unterscheidet sich vom zitierten Stand der Technik dadurch, daß es eine auf Polyacrylaten basierende Rückschicht, die als Wirkstoffreservoir dient, und eine auf Polyvinylalkohol(en) basierende unlösliche mucoadhäsive Schicht aufweist. WO99/55312 und Solomonidou D. et al. offenbaren die Verwendung von Polyvinylalkohol als filmformendes Polymer in der Aufbau einer mucoadhäsiven Schicht. In beiden Dokumenten wird aber keine auf Polyacrylaten basierende Rückschicht eingesetzt. Eine auf Polyacrylaten basierende Rückschicht ist z.B. aus US2002/0142036 bekannt (cf. Absätze [0013-0014]). Die Kombination mit einer auf Polyvinylalkohol basierenden mucoadhäsiven Schicht wird dort aber nicht offenbart. Die übrigen im Recherchenbericht zitierten Dokumente offenbaren weder die auf Polyacrylaten basierende Rückschicht, noch die auf Polyvinylalkohol(en) basierende mucoadhäsive Schicht. Der Gegenstand des Anspruchs 1 ist somit neu (Artikel 33(2) PCT).
2. Im Hinblick auf den Stand der Technik besteht die zu lösende Aufgabe in die Bereitstellung eines alternativen mucoadhäsiven therapeutischen Systems, das unlöslich oder nur schwer löslich ist und dementsprechend eine zeitlich verlängerte Wirkstofffreisetzung ermöglicht. Der zitierte Stand der Technik enthält keine Hinweise darauf, daß eine auf Basis von Polyvinylalkohol hergestellte mucoadhäsive Schicht mit einer polyacrylatbasierten Rückschicht zu einem gemeinsamen

vorteilhaften System verbunden werden konnte. Das im Anspruch 1 definierte System beruht somit auch auf einer erfinderischen Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT), weil es im Hinblick auf den Stand der Technik als nicht naheliegende Alternative zu betrachten ist.

3. Die Ansprüche 2-15 sind vom Anspruch 1 abhängig und erfüllen damit ebenfalls die Erfordernisse des PCT in bezug auf Neuheit und erfinderische Tätigkeit. Gleichermaße ist auch die in den Ansprüchen 16 und 17 definierte Verwendung des therapeutischen Systems gemäß Ansprüchen 1-15 neu und erfinderisch.
4. Der Gegenstand der Ansprüche 1-15 gilt als gewerblich anwendbar und erfüllt demnach die Erfordernisse des Artikels 33(4) PCT.

Ansprüche

1. Filmförmiges, mindestens zwei miteinander verbundene Schichten umfassendes therapeutisches System (1) zur transmukosalen Verabreichung von Wirkstoffen, welches eine in wässriger Umgebung mucoadhäsive Schicht (2) sowie eine ein- oder mehrschichtige, auf der Basis von Polyacrylaten hergestellte Rückschicht (3) aufweist, die als Wirkstoffreservoir dient, und wobei mindestens eine der Schichten des Systems wirkstoffhaltig ist, und die genannte mucoadhäsive Schicht (2) in wässrigen Medien quellbar, jedoch unlöslich oder nur schwer löslich ist und ein Polymergemisch enthält, welches mindestens ein hydrophiles, mucoadhäsiges Polymer umfaßt, das in einer auf Basis von Polyvinylalkohol(en) hergestellten Polymermatrix eingebettet oder dispergiert ist.
2. Filmförmiges therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die mucoadhäsive Schicht (2) im wesentlichen aus [einem] dem genannten Polymergemisch besteht, welches filmbildend, in wässrigen Medien quellbar, jedoch darin nicht oder nur schwer löslich ist [und welches mindestens ein hydrophiles, mucoadhäsiges Polymer umfaßt, das in einer Polymermatrix eingebettet oder dispergiert ist].
3. Filmförmiges therapeutisches System nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das/die genannte(n) mucoadhäsive(n) Polymer(s) aus der Gruppe ausgewählt ist/sind, die carbonylgruppenträgnde hydrophile Käberpolymere, Polyacrylate und deren Salze, Carboxymethylcellulose und deren Salze, Poly(methylvinylether-maleinsäureanhydrid) und deren wässrige oder alkoholische Hydrolysat(e) und Salze umfaßt.

4. Filmförmiges therapeutisches System nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Polymermatrix der mucoadhäsiven Schicht mittels physikalischer oder chemischer Methoden vernetzt worden ist.

5. Filmförmiges therapeutisches System nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Rückschicht (3) oder - im Falle einer mehrschichtigen Rückschicht - die einzelnen Schichten (3a, 3b) der Rückschicht auf der Basis von neutralisierten Polymethylmethacrylaten hergestellt, ist/sind.

6. Filmförmiges therapeutisches System nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Rückschicht, oder mindestens eine der einzelnen Schichten der Rückschicht, einen oder mehrere Hilfsstoffe enthält, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe der Weichmacher, Penetrations-Enhancer, Lösungsmittler, Farbstoffe, Pigmente und Matrixbildner.

7. Filmförmiges therapeutisches System nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß benachbarte Schichten ein oder mehrere identische oder chemisch verwandte Basispolymere enthalten, vorzugsweise aus der Gruppe der Polyacrylate.

8. Filmförmiges therapeutisches System nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es aus 2 bis 6 Schichten aufgebaut ist, vorzugsweise aus 2 bis 4 Schichten.

9. Filmförmiges therapeutisches System nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Rückschicht oder diejenige äußere Schicht, welche der mucoadhäsiven Seite gegenüberliegt, eine Grenzschicht bildet, in der die Permeation von Wasser und die Diffusion von

in der die Permeation von Wasser und die Diffusion von Wirkstoff herabgesetzt ist, relativ zu der/den übrigen Schicht(en) des Systems.

10. Filmförmiges therapeutisches System nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es mindestens dreischichtig aufgebaut ist und eine mucoadhäsive Schicht (2), mindestens eine mittlere Reservoir-Schicht (3a) und eine äußere Rückschicht (3b) umfaßt, wobei die letztgenannte Schicht eine Grenzschicht bildet, in der die Permeation von Wasser und die Diffusion von Wirkstoff herabgesetzt ist, relativ zu der/den übrigen Schicht(en) des Systems.

11. Filmförmiges therapeutisches System nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß die genannte Grenzschicht Zuschlagstoffe enthält, welche die Diffusion des Wirkstoffs herabsetzen oder blockieren, insbesondere Zuschlagstoffe aus der Gruppe der Pigmente und der diffusionsverzögernden Polymere.

12. Filmförmiges therapeutisches System nach einem der Ansprüche 9 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Reservoirschicht(en) einen oder mehrere Zusatzstoffe enthält/ enthalten, welche die Quellfähigkeit und Hydratisierung der Reservoir-Matrix erhöhen, wobei diese Zusatzstoffe vorzugsweise aus der Gruppe der hydrophilen, wasserbindenden Stoffe ausgewählt sind, wobei Polyalkohole und polymere Tenside mit einem HLB-Wert ≥ 10 besonders bevorzugt werden.

13. Filmförmiges therapeutisches System nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der/ die Wirkstoff(a) in gelöster, suspendierter oder emulgierter Form vorliegen.

14. Filmförmiges therapeutisches System nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß zwei oder mehrere Schichten denselben Wirkstoff enthalten, vorzugsweise in unterschiedlichen Konzentrationen unter Ausbildung eines Konzentrationsgradienten.

15. Filmförmiges therapeutisches System nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die einzelnen Schichten Zuschlagstoffe enthalten, durch welche die Löslichkeit und der Diffusionskoeffizient des Wirkstoffs in der jeweiligen Schicht modifiziert wird.

16. Verfahren zur medikamentösen Therapie oder Prophylaxe, bei dem ein wirkstoffhaltiges filmförmiges therapeutisches System nach einem der vorangehenden Ansprüche auf die Mundschleimhaut appliziert wird und dort für einen Zeitraum von bis zu 24 h belassen wird, vorzugsweise für einen Zeitraum von bis zu 6 h.

17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß der/die Wirkstoffe mit einer initialen Burst-Dosis und nachfolgend mit einer Erhaltungsdosis abgegeben wird/werden, wobei die Wirkstoffabgabe vorzugsweise über einen Zeitraum von 0,5 h bis 24 h erfolgt.